

帕金森病患者的泪膜稳定性和角膜神经特征

李雨洁*, 史灿灿*, 翟浩宇, 于小凡, 李欣珂, 牟宁, 李明新, 王贺

引用: 李雨洁, 史灿灿, 翟浩宇, 等. 帕金森病患者的泪膜稳定性和角膜神经特征. 国际眼科杂志, 2025, 25(2): 206-212.

基金项目: 徐州市科技项目 (No. KC20107); 徐州医科大学附属医院发展基金项目 (No. XYFY2021012); 徐州医科大学附属医院院级科研项目 (No. 2020KC013); 徐州医科大学附属医院临床研究专项 (No. LCZX202408)

作者单位: (221000) 中国江苏省徐州市, 徐州医科大学附属医院眼科

*: 李雨洁和史灿灿对本文贡献一致。

作者简介: 李雨洁, 女, 毕业于南京医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 角膜病、青光眼疾病; 史灿灿, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表、眼底疾病。

通讯作者: 王贺, 博士, 讲师, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病的临床和基础研究. wanghe1111@163.com; 李明新, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼外伤、眼底疾病. lmhxin@139.com

收稿日期: 2024-06-04 修回日期: 2024-12-25

摘要

目的: 评估帕金森病 (PD) 患者的泪膜稳定性和角膜神经特征。

方法: 横断面观察性研究。纳入 72 例 PD 患者和 50 名健康人 (对照组)。根据 Hoehn-Yahr (H-Y) 量表测量疾病严重程度, 并分为轻度 PD 组和中度 PD 组。使用 OSDI 问卷调查受试者的干眼症状, Schirmer I 试验测试泪液分泌量, 眼表染色评分评估眼表损伤情况, 并使用 LipiView 眼表面干涉仪、眼表综合分析仪对所有参与者进行全面的眼科检查, 使用角膜共聚焦显微镜和自动化分析软件 ACCMetrics 分析角膜神经参数, 及其与 PD 病程、疾病严重程度的相关性分析。

结果: PD 患者 OSDI 评分显著升高, 与对照组相比有差异 ($F=70.290, P<0.01$), 且泪膜稳定性显著降低, 非接触式泪膜破裂时间、角膜荧光素染色与对照组相比差异显著 (均 $P<0.01$)。PD 患者评估泪液分泌的指标如 Schirmer I 试验、泪河高度与对照组相比显著下降 (均 $P<0.01$), 而脂质分泌对应的指标如泪膜脂质层厚度、睑板腺缺失评分与对照组相比无明显差异。角膜神经分析提示, PD 患者的角膜神经纤维密度、角膜神经分支密度、角膜神经纤维长度和角膜神经总分支密度与对照相比均显著降低 (均 $P<0.01$), 眨眼频率显著延长 ($F=62.353, P<0.01$)。相关性分析结果显示 PD 患者泪膜稳定性的变化与病程、H-Y 评分显著相关。

结论: PD 患者在患病早期即出现明显的干眼表现, 包括泪膜稳定性的降低及角膜神经纤维密度的减少, 并随着病情

进展逐渐加重, 神经退行性疾病相关性干眼需早期诊断并积极诊治。

关键词: 帕金森病; 干眼; 角膜神经; 泪膜稳定性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.2.05

Analysis of tear film stability and corneal nerve changes in patients with Parkinson's disease

Li Yujie*, Shi Cancan*, Zhai Haoyu, Yu Xiaofan, Li Xinke, Mu Ning, Li Mingxin, Wang He

Foundation items: Science and Technology Project of Xuzhou (No. KC20107); Developmental Fund Project of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University (No. XYFY2021012); Hospital-level Research Project of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University (No. 2020KC013); Clinical Research Special Project of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University (No. LCZX202408)

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China

* Co-first authors: Li Yujie and Shi Cancan

Correspondence to: Wang He. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China. wanghe1111@163.com; Li Mingxin. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China. lmhxin@139.com

Received: 2024-06-04 Accepted: 2024-12-25

Abstract

• **AIM:** To assess the stability of the tear film and the characteristics of corneal nerves in patients with Parkinson's disease (PD).

• **METHODS:** This cross-sectional observational study included 72 PD patients and 50 healthy controls. Disease severity was determined using the Hoehn-Yahr (H-Y) scale, dividing patients into mild and moderate PD groups. Dry eye symptoms were evaluated via the ocular surface disease index (OSDI) questionnaire, while tear secretion was quantified using the Schirmer I test. Ocular surface damage was assessed through staining scores, and comprehensive ocular examinations were performed utilizing the LipiView ocular surface interferometer and an ocular surface analyzer. Corneal nerve parameters were examined using corneal confocal microscopy in

conjunction with automated analysis software ACCMetrics, with correlations drawn between these parameters, PD course, and severity.

• **RESULTS:** PD patients exhibited significantly elevated OSDI scores, indicative of more pronounced dry eye symptoms compared to the control group ($F=70.290$, $P<0.01$). Tear film stability was markedly compromised, with significantly shorter tear film breakup time and increased corneal fluorescein staining, both showing statistically significant differences relative to controls (all $P<0.01$). Tear secretion indices, including Schirmer I test results and tear meniscus height, were significantly reduced in PD patients (all $P<0.01$), whereas lipid secretion indices, such as lipid layer thickness and meibomian gland dropout score, did not show significant variation. Corneal nerve analysis revealed significant reductions in corneal nerve fiber density, nerve branch density, fiber length, and total branch density in PD patients compared to controls (all $P<0.01$). Furthermore, blink frequency was markedly prolonged ($F=62.353$, $P<0.01$). Correlation analysis demonstrated a significant relationship between alterations in tear film stability and both disease duration and H-Y scores.

• **CONCLUSION:** PD patients have obvious dry eye manifestations in the early stage of the disease, including the reduction of tear film stability and corneal nerve fiber density, and gradually aggravate with the progress of the disease. Neurodegenerative disease-related dry eye needs to be diagnosed early and actively treated.

• **KEYWORDS:** Parkinson's disease; dry eye; corneal nerve; tear film stability

Citation: Li YJ, Shi CC, Zhai HY, et al. Analysis of tear film stability and corneal nerve changes in patients with Parkinson's disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025, 25(2):206-212.

0 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经退行性运动障碍,主要与逐渐减少的多巴胺有关,是由于黑质多巴胺能神经元死亡引起,导致逐渐残疾,表现为静止性震颤、运动迟缓、僵硬和姿势不稳。运动特征可能伴随非运动症状,如快速眼动行为障碍、视觉问题、自主神经功能紊乱(如直立性低血压、勃起功能障碍、尿失禁和便秘)、抑郁症、睡眠障碍和认知功能障碍^[1]。PD可能会对视觉功能产生影响。虽然多巴胺受体遍布整个视网膜,与PD相关的眼病问题尚不为人所熟知^[2-3]。干眼、阅读困难、对比度敏感度降低、色觉异常、空间处理能力受损、复视、融合功能障碍、偏短跳跃眼动、凝视受损、眨眼功能障碍、视幻觉等是PD中的一些常见视觉异常。这些视觉问题导致PD患者生活质量下降,包括行走能力受损和驾驶安全问题^[4-6]。《中国干眼专家共识:定义和分类(2020年)》^[7]指出,干眼是一种多因素引起的慢性眼表疾病,导致泪液分泌减少的全身性因素包括干燥综合征、Steven-Johnson综合征、移植物抗宿主病、各种结缔组织和胶原血

管病等,但目前对于PD、阿尔兹海默病、亨廷顿症等神经退行性疾病(neurodegenerative disease)引起的干眼研究较少。事实上,干眼症状经常在PD患者中观察到,有研究发现,PD患者出现干眼症状的比例高于70%^[2]。眨眼频率降低普遍存在于PD患者,并且这种减少的眨眼频率导致了患者的泪膜功能障碍^[8]。角膜神经的正常结构和功能对维持眼表微环境至关重要,我们前期研究发现PD患者角膜神经纤维长度、密度下降^[9]。此外,PD患者需长期服用抗胆碱能药物,可能进一步加剧泪液分泌功能的下降^[10]。因此,本研究是在前期研究的基础上,进一步通过眼表综合分析仪、共聚焦角膜显微镜、眼表面干涉仪等技术评估PD患者的干眼相关眼表参数,并且阐明疾病严重程度与眼表参数之间的关联。

1 对象和方法

1.1 对象 本试验为横断面观察性研究,纳入72例PD患者和50名健康人(对照组)。同一参与者左右眼结果相同的,随机选择1眼纳入研究,结果不同的,选择严重的眼纳入研究。所有PD患者均于“开”期状态,并由经验丰富的神经内科医师评估。采用Hoehn-Yahr(H-Y)分期评估PD患者的病情严重程度,I级为轻度PD,II、III级为中度PD,IV期及V期为重度PD。由于重度PD患者症状较重,难以配合眼科检查,本研究纳入的PD患者均为轻、中度患者,轻度PD患者H-Y评分为1-2分,中度PD患者H-Y评分为3-5分。纳入标准:(1)符合帕金森病学会(英国伦敦)的临床诊断标准^[11]的PD患者;(2)采用Hoehn-Yahr(H-Y)分期评估为中重度PD患者。排除标准:(1)存在既往眼部手术史、角膜病变或曾经受过角膜创伤病史、屈光手术史、近6mo内隐形眼镜配戴史、严重的眼表炎症、青光眼疾病;(2)周围神经疾病、糖尿病;(3)阿尔兹海默病、额颞叶痴呆、血管性痴呆等严重认知功能障碍患者;(4)颅脑创伤、脑炎、血管性、药物性等继发性PD;(5)进行性核上性麻痹、多系统萎缩等帕金森叠加综合征;(6)运动症状明显不能配合检查者。本研究遵守《赫尔辛基宣言》,经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准(批准号:XYFY2022-KL033-05),并于中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR1900021254)。所有参与者在充分了解本研究的性质和目的后签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 OSDI 评分 包括“眼部症状”“视觉功能”“环境触发因素”三个维度,共12项,每项为0-4分,其中维度“眼部症状”3项,维度“视觉功能”6项,维度“环境触发因素”3项,最后评分为所有项目总分和与所回答项目数的比值再乘上25,最后评分为0-100分。

1.2.2 泪河高度 使用眼表综合分析仪的红外线照相功能对患者的泪河图像进行拍摄,并用系统自带的测量工具对瞳孔中央正下方的泪河高度进行测量,每例患者经同一位眼科医生检查3次,将结果排序后取中间值为最终结果。

1.2.3 非接触式泪膜破裂时间 非接触式泪膜破裂时间(noninvasive breakup time, NIBUT)使用眼表综合分析仪的BUT检测功能,基于普拉西多(Placido)环投射原理,患者头摆正,双眼平视前方,嘱患者瞬目2次后保持睁眼,仪器结合自动分析软件,检测泪膜随时间破裂的位点和时间,

每次观察时间为 10 s,检查 3 次取平均值。

1.2.4 睑板腺结构的检查 使用眼表综合分析仪的红外成像技术对睑板腺结构进行观察和评估。每只眼的上下睑分别进行评分记录,根据睑板腺缺失范围进行评分。评分标准:0分:睑板腺无缺失;1分:睑板腺缺失比例 $<1/3$;2分:睑板腺缺失比例为 $1/3-2/3$;3分:睑板腺缺失比例 $>2/3$ 。

1.2.5 泪膜脂质层厚度和眨眼频率 泪膜脂质层厚度(lipid layer thickness,LLT)和眨眼频率采用 LipiView 眼表面干涉仪非接触式检查,患者取坐位,下巴和前额紧贴支架。操作员调整患者眼位高度,使之对准检测探头。拍摄图像需 20 s,其间患者可以自然眨眼。检测结果以干涉色单位(interferometric color unit,ICU)表示,1 ICU 约等于 1 nm。仪器自动计算患者的眨眼频率,检查 3 次取平均值。

1.2.6 Schirmer I 试验 由专人统一操作,检查前不点表面麻醉药物,患者取坐位,使用 5 mm \times 35 mm 的泪液检测试纸条,首段反折 5 mm,置于下睑中外 $1/3$ 处,嘱患者闭眼,5 min 后取出滤纸条,测量浸润长度。

1.2.7 角膜荧光素染色评分 用 1 滴生理盐水湿润荧光素钠染色试纸,浸润到试纸边缘后,轻轻甩掉多余的染料。向外轻翻患者下睑,将湿润后的试纸条与下睑结膜囊轻接触,使染料泪液混合。嘱患者自然眨眼 3-5 次后凝视前方,不眨眼,用钴蓝光在 16 倍镜下观察角膜荧光素染色,记录角膜染色的染色点数。将角膜分为 4 个象限,每个象限为 0-3 分,无染色为 0 分,1-30 个点状着色为 1 分, >30 个点状着色但染色未融合为 2 分,3 分为出现角膜点状着色融合、丝状物及溃疡等,总分为所有象限分数的总和,最低分为 0 分,最高分为 12 分。

1.2.8 角膜神经参数和朗格汉斯细胞密度 使用角膜共焦显微镜扫描所有受试者的中央角膜。对受试者进行眼表麻醉(盐酸丙美卡因滴眼液),受试者保持向前看,操作者调整下巴和额头支架,使受试者的眼睛与显微镜探头垂直对齐,并将角膜与物镜的距离调整到 5-10 mm。使用连续的共焦断层扫描技术获取中央角膜各层组织和细胞的图像。在连拍模式下,每个序列记录 100 张数字图像,速度为每秒 3 帧。在中央角膜的角膜基底神经丛层(50-80 μm),平均记录 6-8 个非重叠区域的序列扫描,使用 400 $\mu\text{m}\times$ 400 μm 的帧尺寸拍摄神经丛的图像。

我们根据最佳对比度、成像清晰以及无运动伪影的原则,挑选每位受试者角膜上皮神经纤维层的 6 张最具代表性的图片,使用完全自动化的图像分析软件 ACCMetrics (MA Dabbah,成像科学和生物医学工程)对每张 IVCN 图像计算以下指标:角膜神经纤维密度(CNFD, $/\text{mm}^2$);角膜神经分支密度(CNBD, $/\text{mm}^2$);角膜神经纤维长度(CNFL, mm/mm^2);角膜神经总分支密度(CTBD, $/\text{mm}^2$)。使用共聚焦显微镜自带的 Cell Count 软件的手动模式进行朗格汉斯细胞密度(DCD, cells/mm^2)计算,识别标准为每张图像中上皮基底层或基底神经丛层亮度较高的单个树突形结构和细胞。

统计学分析:使用统计学软件 SPSS 26.0 进行数据分析。所有观察结果进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检

验;多组间比较使用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验。性别为二分类变量,使用卡方检验。多因素的相关性分析使用 Spearman 相关性分析并绘制热图(OriginPro 2021)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 PD 患者 72 例(男 40 例,女 32 例)和 50 名健康对照组(男 28 名,女 22 名)被纳入本研究。PD 患者依据 H-Y 评分分为轻度 PD 组 42 例(男 22 例,女 20 例)以及中度 PD 组 30 例(男 18 例,女 12 例)。所有参与者的人口统计学和临床特征见表 1。PD 患者和对照组年龄、性别比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。轻度 PD 组和中度 PD 组病程比较差异无统计学意义($t=-1.46$, $P=0.145$),H-Y 评分差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.2 三组 OSDI 评分比较 OSDI 评分是评估干眼症状的常用指标。结果显示,三组 OSDI 评分比较差异有统计学意义($F=70.290$, $P<0.01$)。对照组和轻度 PD 组 OSDI 评分比较,差异无统计学意义($t=-1.297$, $P=0.311$);中度 PD 组与对照组、轻度 PD 组 OSDI 评分比较,差异有统计学意义($t=-15.707$ 、 -14.410 ,均 $P<0.01$),见表 2。

2.3 三组 NIBUT 和角膜荧光素染色评分比较 NIBUT 和角膜荧光素染色评分反映泪膜的整体稳定性。结果显示,三组 NIBUT 比较,差异有统计学意义($F=151.333$, $P<0.01$)。对照组 NIBUT 显著高于轻度 PD 组、中度 PD 组($t=3.681$ 、 6.343 ,均 $P<0.01$),轻度 PD 组与中度 PD 组 NIBUT 比较差异有统计学意义($t=8.952$, $P<0.01$),见表 2,图 1。三组角膜荧光素染色评分比较,差异有统计学意义($F=52.771$, $P<0.01$);轻度 PD 组、中度 PD 组角膜荧光素染色评分高于对照组($t=4.088$ 、 7.313 ,均 $P<0.01$),轻度 PD 组与中度 PD 组角膜荧光素染色评分比较差异有统计学意义($t=-3.629$, $P<0.01$),见表 2,图 2。提示 PD 患者出现泪膜稳定性下降。

2.4 三组泪河高度和 Schirmer I 试验比较 使用泪河高度和 Schirmer I 试验评估 PD 患者的泪液分泌功能。结果显示,三组泪河高度差异有统计学意义($F=113.224$, $P<0.01$),对照组泪河高度明显高于轻度 PD 组、中度 PD 组($t=18.381$ 、 9.751 ,均 $P<0.01$),轻度 PD 组与中度 PD 组泪河高度比较差异有统计学意义($t=8.487$, $P<0.01$),见表 2,图 3。三组 Schirmer I 试验差异有统计学意义($F=90.381$, $P<0.01$),对照组 Schirmer I 试验也显著高于轻度 PD 组、中度 PD 组($t=8.143$,均 $P<0.01$),见表 2。提示 PD 患者泪液出现明显的泪液缺乏。

2.5 三组泪膜脂质层厚度及睑板腺缺失评分比较 泪膜脂质层厚度、睑板腺缺失评分是评估泪膜脂质层结构和功能的重要指标。结果显示,三组泪膜脂质层厚度差异无统计学意义($F=1.465$, $P=0.235$),两两比较差异无统计学意义($t_{\text{对照 vs 轻度}}=-1.488$, $P_{\text{对照 vs 轻度}}=0.136$; $t_{\text{对照 vs 中度}}=-1.413$, $P_{\text{对照 vs 中度}}=0.173$; $t_{\text{轻度 vs 中度}}=-0.10$, $P_{\text{轻度 vs 中度}}=0.992$)。三组睑板腺缺失评分差异无统计学意义($F=0.305$, $P=0.858$),两两比较差异无统计学意义($t_{\text{对照 vs 轻度}}=-0.269$, $P_{\text{对照 vs 轻度}}=0.785$; $t_{\text{对照 vs 中度}}=-0.750$, $P_{\text{对照 vs 中度}}=0.937$; $t_{\text{轻度 vs 中度}}=0.178$, $P_{\text{轻度 vs 中度}}=0.870$),见表 2,图 4。提示 PD 患者泪液并未出现明显的脂质异常。

2.6 三组眨眼频率比较 三组眨眼频率差异有统计学意义($F=62.353, P<0.01$), 对照组眨眼频率明显高于轻度 PD 组、中度 PD 组($t=9.087, 8.815$, 均 $P<0.01$), 轻度 PD 组与中度 PD 组眨眼频率比较差异无统计学意义($t=0.605, P=0.607$), 见表 2。

2.7 三组角膜神经参数比较 共聚焦显微镜和 ACCMetrics 分析结果显示, PD 患者 CNFD、CNBD、CNFL、CTBD 均显

著低于对照组, 差异有统计学意义(均 $P<0.01$), 且随着 PD 病情的加重, 角膜神经参数明显下降, 见表 3, 图 5。

2.8 三组 DCD 比较 DCD 代表干眼患者眼表的炎症状态。结果显示, 三组 DCD 差异有统计学意义($F=443.726, P<0.01$), 两两比较差异有统计学意义($t_{\text{对照 vs 轻度}}=29.508, t_{\text{对照 vs 中度}}=62.411, t_{\text{轻度 vs 中度}}=22.813$, 均 $P<0.01$), 见表 3。

表 1 三组患者人口统计学和临床特征比较

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	性别(男/女, 例)	病程($\bar{x}\pm s$, a)	H-Y 评分($\bar{x}\pm s$, 分)
对照组	50	65.84±6.93	28/22		
轻度 PD 组	42	66.79±7.85	22/20	5.6±1.56	1.48±0.51
中度 PD 组	30	66.90±8.54	18/12	6.07±1.11	3.77±0.73
$F/\chi^2/t$		0.250	0.414	-1.46	-7.424
P		0.779	0.813	0.145	<0.01

注:对照组为健康人;轻度 PD 组为 H-Y 评分 1-2 分;中度 PD 组为 H-Y 评分 3-5 分。

表 2 三组患者相关眼表参数比较

组别	眼数	OSDI 评分(分)	泪河高度(mm)	Schirmer I 试验(mm/5 min)	NIBUT(s)	眨眼频率(次/分钟)	泪膜脂质层厚度(nm)	睑板腺缺失评分(分)	角膜荧光素染色评分(分)
对照组	50	16.56±0.36	0.25±0.05	13.50±2.50	11.44±2.05	12.42±1.96	72.00±9.17	1.72±0.81	0.40±0.49
轻度 PD 组	42	17.86±5.51	0.18±0.02	9.21±1.37	7.76±1.39	9.07±1.49	74.98±9.99	1.76±0.66	1.07±0.56
中度 PD 组	30	32.27±7.78	0.13±0.03	6.60±1.30	5.10±0.99	8.87±1.31	75.00±9.23	1.73±0.69	1.60±0.67

注:对照组为健康人;轻度 PD 组为 H-Y 评分 1-2 分;中度 PD 组为 H-Y 评分 3-5 分。

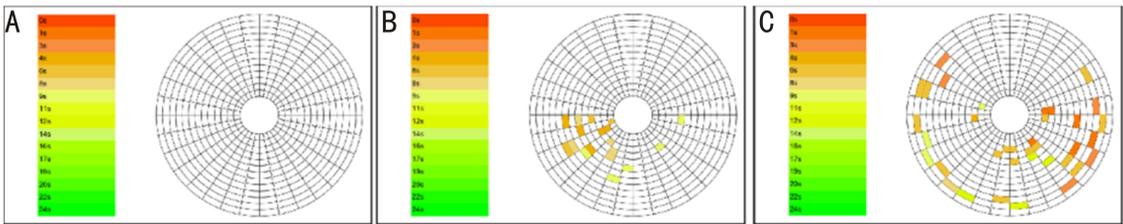


图 1 NIBUT A:对照组;B:轻度 PD 组;C:中度 PD 组。

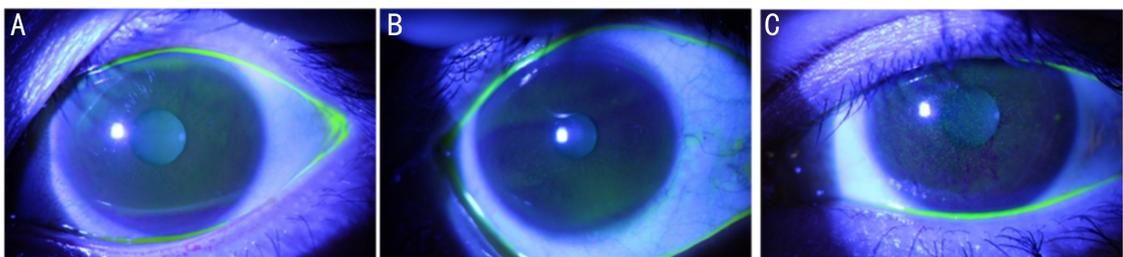


图 2 角膜荧光素染色评分 A:对照组;B:轻度 PD 组;C:中度 PD 组。

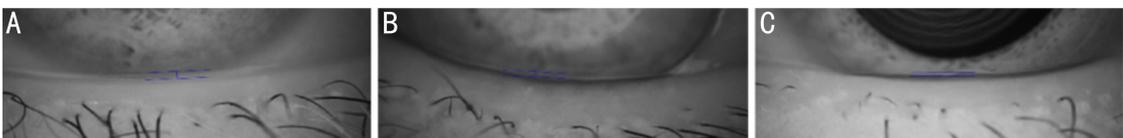


图 3 泪河高度 A:对照组;B:轻度 PD 组;C:中度 PD 组。

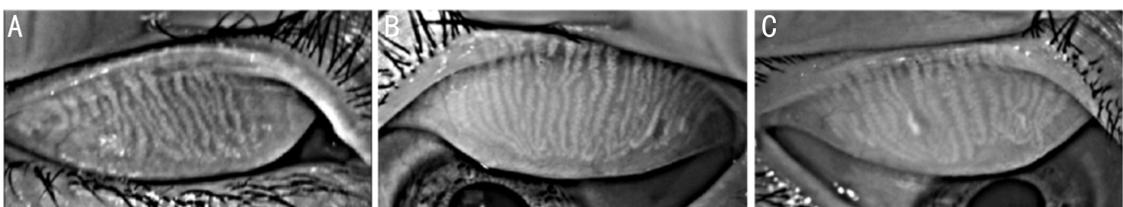


图 4 睑板腺缺失评分 A:对照组;B:轻度 PD 组;C:中度 PD 组。

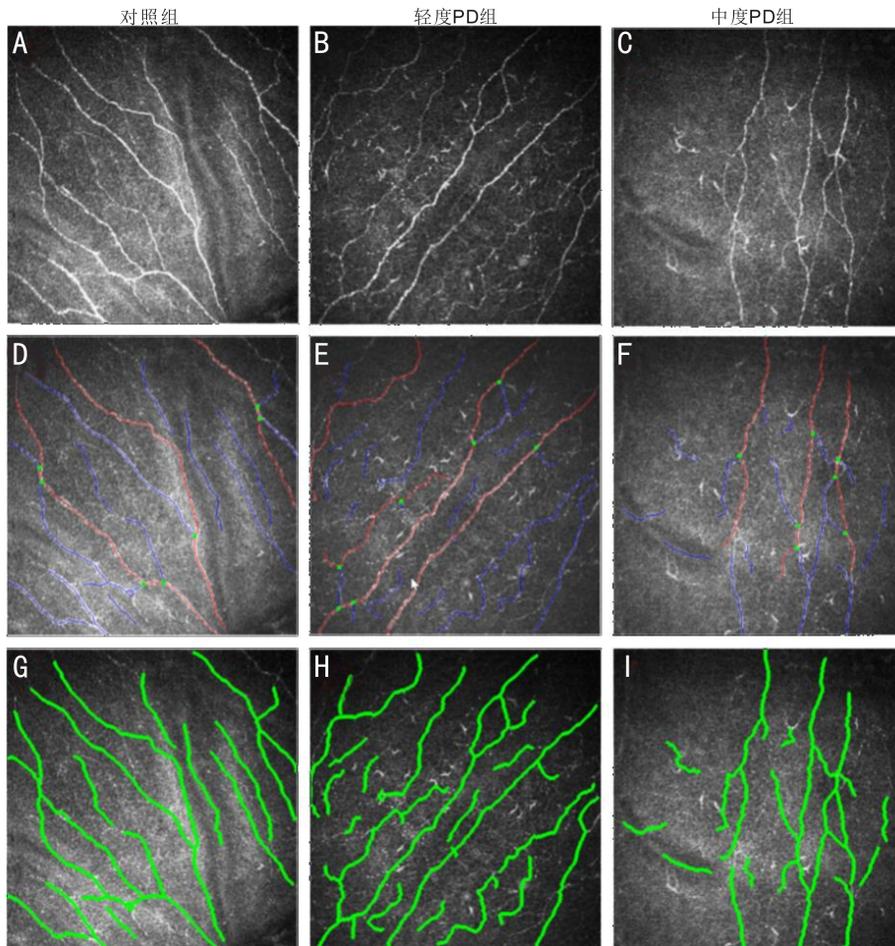


图5 共聚焦显微镜和 ACCMetrics 分析结果 A-C:原始图像;D-F:软件自动分析神经主干、分支的图像;G-I:软件自动描绘所有角膜神经的图像。

表3 三组患者角膜神经参数比较

组别	眼数	CNFD(/mm ²)	CNBD(/mm ²)	CNFL(mm/mm ²)	CTBD(/mm ²)	DCD(cell/mm ²)	$\bar{x} \pm s$
对照组	50	22.24±4.44	31.40±7.04	13.46±3.58	42.96±10.72	12.14±3.61	
轻度 PD 组	42	18.60±3.36	26.12±4.61	11.00±2.88	31.71±6.65	43.79±8.50	
中度 PD 组	30	15.03±2.94	21.83±3.95	8.83±1.95	25.23±5.72	93.21±21.13	
P_1		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
P_2		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
P_3		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
F		33.975	28.476	22.940	45.914	443.726	
P_4		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

注:对照组为健康人;轻度 PD 组为 H-Y 评分 1-2 分;中度 PD 组为 H-Y 评分 3-5 分。 P_1 为对照组 vs 轻度 PD 组, P_2 为对照组 vs 中度 PD 组, P_3 为轻度 PD 组 vs 中度 PD 组, P_4 为总体差异。

2.9 相关性分析 纳入所有参数(人口统计学、干眼症状体征、角膜神经参数)进行 Spearman 相关性检验,并绘制热图(图 6),结果显示,泪河高度、Schirmer I 试验、NIBUT、眨眼频率与病程、H-Y 评分负相关,睑板腺缺失评分与病程、H-Y 评分正相关,其余参数之间相关性并不显著。

3 讨论

本研究评估了 PD 患者泪膜稳定性与角膜神经的改变,结果显示与对照组相比,PD 患者表现为显著的泪膜稳态失衡,主要表现为泪河高度下降、泪液分泌减少、NIBUT 下降、角膜荧光素着染、角膜神经数量密度降低、

眨眼频率降低和眼表炎症,与水液缺乏型干眼的临床表现较为类似。

眨眼使泪膜均匀涂布于眼表,保持泪液-角膜光学界面的平滑,是眼睛极其重要的自我保护机制。研究报告称,PD 患者与正常人相比,眨眼频率降低,自主眨眼的暂停时间更长,自发眨眼的振幅和峰值速度都较小,眨眼频率降低可能是 PD 的临床特征之一^[12-13],这可能与中枢神经系统中多巴胺水平降低导致的运动迟缓有关^[14]。Karson 等^[15]报告称,进展期 PD 患者的眨眼频率降低,但在轻度 PD 患者中相对正常。Fitzpatrick 等^[12]在 PD 患者进行不同任务时评估了眨眼频率,如观看视频、接受采访

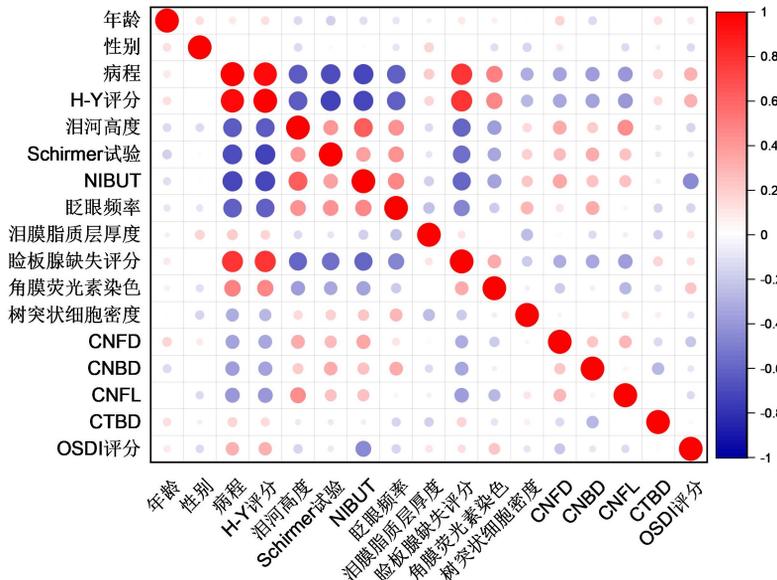


图6 所有参数基于 Spearman 相关性分析所绘制热图。

和阅读书籍,他发现与健康对照组相比,PD 患者的眨眼频率显著降低,但疾病持续时间、严重度或治疗对其没有影响。如前所述,在我们的研究中,我们发现即使是轻度 PD 患者也会出现眨眼频率的下降,而中度患者眨眼频率的降低更为显著,并与病程、疾病严重程度呈正比。究其原因,可能是我们使用了更为先进的 LipiView 眼表面干涉仪对患者的眨眼频率进行自动化分析,比人工计数更为精确,且能排除观察者主观因素的影响。

干眼是 PD 患者中常见的眼部不适,部分 PD 患者因干眼引发视觉障碍,甚至严重影响正常生活^[6,14]。Çomoğlu等^[16]发现,与对照组相比,PD 组的 Schirmer 试验分数显著降低。Tamer 等^[17]评估了 PD 患者的 TBUT、玫瑰红染色、酚红棉线试验、荧光素钠染色和 Schirmer 试验,发现与对照组相比,PD 患者的每项泪液检测均显著异常,并且每位 PD 患者至少有 1 项泪液检测异常。Biousse 等^[18]使用 Schirmer 测试、TBUT 和玫瑰红染色检查 PD 患者,结果发现只有 TBUT 异常。在另一项研究中,与对照组相比,PD 患者的 Schirmer 试验结果和睑板腺评分受影响,但 TBUT 在患者和对照组之间无显著差异^[2]。最近, Roda 等^[19]评估了神经退行性疾病的角膜敏感性和包括 Schirmer 试验、TBUT 在内的泪液功能测试,发现 PD 患者的角膜敏感性较对照组降低, TBUT 水平和 Schirmer 测试分数也显著低于多发性硬化症、共济失调和癫痫患者。在我们的研究中,与对照组相比,PD 患者表现为泪液分泌下降,但睑板腺缺失评分、泪膜脂质层厚度脂质评估指标基本正常,与先前的研究结果有所差别,不过总体上泪膜稳定性下降的趋势是一致的,只是我们更进一步定位到 PD 患者表现为水液缺乏型干眼。可能由于角膜神经功能下降导致的角膜敏感性降低,轻度 PD 患者干眼的症状并不明显,只有中度以上的 PD 患者表现为 OSDI 评分的显著升高,这提示 PD 患者可能出现干眼症状、体征的分离,与糖尿病^[20]、神经营养性角膜炎^[21]、角膜屈光术后^[22]引起的眼表微环境异常类似,有必要引起临床工作者的重视。

影响 PD 患者泪膜稳定性的机制可能有:(1)随着 PD 病情进展,聚集的 α -突触核蛋白假设会从尾状核多巴胺能系统沿尾-枕方向扩散至下丘脑和新皮质,导致细胞功能紊乱、退化,继而造成纹状体多巴胺水平降低^[23]。眨眼的神经化学调控由脑干的多巴胺能、GABA 能和胆碱能系统执行,因此,PD 患者中枢神经系统多巴胺水平降低,眨眼频率显著降低;(2)自主神经功能异常在 PD 中普遍存在^[8],位于桥脑的上唾液核和泪核发出副交感和感觉神经纤维,通过中间神经传入膝状神经节,从膝状神经节发出的副交感前纤维形成大浅枕神经,与深枕神经一起进入翼腭神经节,随后,副交感后纤维与泪腺形成突触^[24]。因此,位于实质黑质、交感和副交感神经节的自主神经系统功能失调,可解释 PD 患者出现的泪液分泌障碍;(3)抗 PD 药物与干眼相关,苯己醇、普拉克索和左旋多巴因其抗胆碱能作用而导致黏膜干燥^[10,25]。PD 的发病机制与神经功能紊乱密切相关,借助共聚焦显微镜,角膜神经是目前唯一可以在体直接观察的神经纤维,PD 患者出现显著的角膜神经改变,甚至在轻度 PD 患者也可观察到明显的角膜神经密度下降,未来或许可以将角膜神经作为观察 PD 患者病情进展的敏感指标。PD 患者治疗稳定后角膜神经改变是否可逆、角膜神经改变是否出现在 PD 出现临床症状之前、角膜神经与 PD 患者中枢神经异常的关系等有待于进一步研究。

本研究的不足之处在于:(1)本研究为横断面观察性研究,无法分析 PD 患者随病程、全身症状、治疗等引起的动态变化;(2)我们没有评估 PD 患者的自主神经系统功能障碍,因此无法准确解释泪膜异常的原因;(3)本研究样本量较小,限制了在普遍人群中的可推广性,需要大样本、多中心的研究加以验证。

综上所述,本研究评估了 PD 患者的泪膜稳定性和角膜神经的异常,通过症状体征和共聚焦显微镜的观察,发现 PD 患者可能在患病早期即出现显著的干眼表现,并随着病情进展逐渐加重,有必要引起临床工作者的重视,以提高患者生活质量,减少并发症的发生。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:李雨洁、史灿灿参与论文选题与修改,初稿撰写;翟浩宇、于小凡参与数据收集;李欣珂、牟宁参与文献检索,数据分析;王贺、李明新参与选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Kaiserova M, Grambalova Z, Kurcova S, et al. Premotor Parkinson's disease: Overview of clinical symptoms and current diagnostic methods. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2021,165(2):103-112.
- [2] Nowacka B, Lubinski W, Honczarenko K, et al. Ophthalmological features of parkinson disease. *Med Sci Monit*, 2014,20:2243-2249.
- [3] Buzzi M, Giannaccare G, Cennamo M, et al. Ocular surface features in patients with parkinson disease on and off treatment: a narrative review. *Life*, 2022,12(12):2141.
- [4] Nieto-Escamez F, Obrero-Gaitún E, Cortés-Pérez I. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain Sci*, 2023,13(8):1173.
- [5] Li H, Zhang X, Yang Y, et al. Abnormal eye movements in Parkinson's disease: from experimental study to clinical application. *Parkinsonism Relat Disord*, 2023,115:105791.
- [6] Ungureanu L, Chaudhuri KR, Diaconu S, et al. Dry eye in Parkinson's disease: a narrative review. *Front Neurol*, 2023, 14:1236366.
- [7] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识:定义和分类(2020年). *中华眼科杂志*, 2020,56(6):418-422.
- [8] van Deursen DN, van den Heuvel OA, Booi J, et al. Autonomic failure in Parkinson's disease is associated with striatal dopamine deficiencies. *J Neurol*, 2020,267(7):1922-1930.
- [9] 张玲, 王伉宁, 庄楚楚, 等. 帕金森病患者角膜神经的临床分析. *脑与神经疾病杂志*, 2023,31(12):745-749.
- [10] Ekker MS, Janssen S, Seppi K, et al. Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: common but frequently overlooked. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017,40:1-10.
- [11] Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's disease society brain bank,

london: overview and research. *J Neural Transm Suppl*, 1993, 39:165-172.

- [12] Fitzpatrick E, Hohl N, Silburn P, et al. Case-control study of blink rate in Parkinson's disease under different conditions. *J Neurol*, 2012,259(4):739-744.
- [13] Ulusoy EK, Ulusoy DM. Evaluation of corneal sublayers thickness and corneal parameters in patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci*, 2021,131(10):939-945.
- [14] Reddy VC, Patel SV, Hodge DO, et al. Corneal sensitivity, blink rate, and corneal nerve density in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Cornea*, 2013,32(5):631-635.
- [15] Karson CN, LeWitt PA, Calne DB, et al. Blink rates in Parkinsonism. *Ann Neurol*, 1982,12(6):580-583.
- [16] Çomoğlu SS, Güven H, Acar M, et al. Tear levels of tumor necrosis factor- α in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2013,553:63-67.
- [17] Tamer C, Melek IM, Duman T, et al. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology*, 2005,112(10):1795.
- [18] Biousse V, Skibell BC, Watts RL, et al. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology*, 2004,62(2):177-180.
- [19] Roda M, Ciavarella C, Giannaccare G, et al. Biomarkers in tears and ocular surface: a window for neurodegenerative diseases. *Eye Contact Lens*, 2020,46(Suppl 2):S129-S134.
- [20] Yoo TK, Oh E. Diabetes mellitus is associated with dry eye syndrome: a meta-analysis. *Int Ophthalmol*, 2019,39(11):2611-2620.
- [21] Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res*, 2018,66:107-131.
- [22] Nair S, Kaur M, Sharma N, et al. Refractive surgery and dry eye-An update. *Indian J Ophthalmol*, 2023,71(4):1105-1114.
- [23] Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 2004,318(1):121-134.
- [24] Khan MA, Quadri SA, Tohid H. A comprehensive overview of the neuropsychiatry of Parkinson's disease: a review. *Bull Menninger Clin*, 2017,81(1):53-105.
- [25] Wong J, Lan WW, Ong LM, et al. Non-hormonal systemic medications and dry eye. *Ocul Surf*, 2011,9(4):212-226.